

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ПРЕНЕЛІЯ®**

**(PRENELIA)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* периндоприл;

1 таблетка Пренелія®, 4 мг містить: периндоприлу тертбутиламіну – 4,0 мг, що відповідає 3,338 мг периндоприлу;

1 таблетка Пренелія®, 8 мг містить: периндоприлу тертбутиламіну – 8,0 мг, що відповідає 6,676 мг периндоприлу;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Пренелія®, 4 мг: Таблетки білого або майже білого кольору, капсулоподібної форми, з двоопуклою поверхнею, з рискою з двох сторін.

Пренелія®, 8 мг: Таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Периндоприл.

Код АТХ С09А А04.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Периндоприл – інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (ангіотензинперетворювальний фермент АПФ). Перетворювальний фермент, або кінзаза, – це екзопептидаза, яка робить можливим перетворення ангіотензину I у судинозвужувальний ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилатора брадикініну до неактивного гептапептиду. Інгібування АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у

плазмі крові, що підвищує активність реніну у плазмі крові (за механізмом зворотного зв'язку) та знижує секрецію альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, інгібування АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїн-кінінової системи (і, таким чином, також призводить до активації системи простагландинів). Можливо, що цей механізм дії зумовлює зниження артеріального тиску інгібіторами АПФ і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад кашлю).

Периндоприл діє через свій активний метаболіт - периндоприлат. Інші метаболіти не демонструють активності в інгібуванні АПФ *in vitro*.

### Артеріальна гіпертензія.

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: легкій, помірній та тяжкій; зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається у хворого як у положенні лежачи, так і у положенні стоячи.

Периндоприл зменшує опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Внаслідок цього збільшується периферичний кровотік без впливу на частоту серцевих скорочень.

Як правило, збільшується і нирковий кровотік, тоді як швидкість клубочкової фільтрації (ШКР) зазвичай не змінюється.

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4-6 годин після однократного прийому та зберігається щонайменше 24 години: співвідношення Т/Р (мінімальна ефективність/максимальна ефективність упродовж доби) периндоприлу становить 87-100 %.

Артеріальний тиск знижується швидко. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без тахіфілаксії.

У разі припинення застосування периндоприлу ефекту відміни не виникає.

Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Клінічні дослідження довели, що периндоприл має судинорозширювальні властивості. Він покращує еластичність великих артерій та зменшує співвідношення товщини стінки до просвіту судини для малих артерій.

Комбінована терапія з тіазидним діуретиком виявляє адитивний синергічний ефект. Комбінація інгібітору АПФ та тіазидного діуретика також зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком.

### Серцева недостатність.

В ході експериментальних досліджень застійну серцеву недостатність було спричинено перев'язуванням коронарної артерії та доведено, що периндоприл зменшує гіпертрофію міокарда та надмірну кількість субендокардіального колагену, відновлює співвідношення міозину до ізоензиму та знижує частоту виникнення реперфузійної аритмії.

Периндоприл полегшує роботу серця шляхом зменшення перед- та післянавантаження на серце.

Дослідження за участю пацієнтів із серцевою недостатністю продемонстрували:

- зменшення тиску наповнення правого та лівого шлуночків,
- зниження системного периферичного опору,
- збільшення серцевого індексу та покращення серцевого викиду,
- збільшення регіонального кровотоку у м'язах міокарда.

У ході порівняльних досліджень перше призначення 2 мг периндоприлу пацієнтам із серцевою недостатністю легкого та середнього ступеня не було пов'язано з будь-яким достовірним зниженням артеріального тиску порівняно з таким при застосуванні плацебо.

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція.

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Період напіввиведення периндоприлу у плазмі крові становить 1 годину.

Периндоприл є пролікарським засобом. 27 % загальної кількості прийнятого периндоприлу визначається в крові у вигляді активного метаболіту – периндоприлату. Крім активного метаболіту – периндоприлату, препарат утворює 5 метаболітів, які є неактивними. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години після прийому.

Прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, отже, зменшується його біодоступність, тому добову дозу периндоприлу тертбутиламіну рекомендується приймати одноразово вранці перед їдою.

Відзначається лінійна залежність між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

##### Розподіл.

Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20 %, головним чином – з ангіотензинперетворювальним ферментом, але цей показник є дозозалежним.

##### Виведення.

Периндоприлат виводиться із сечею. Період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стадія рівноважної концентрації у плазмі крові настає через 4 дні від початку лікування.

##### Особливі групи пацієнтів.

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Рекомендовано підбирати дозу для пацієнтів з нирковою недостатністю, враховуючи ступінь недостатності (кліренсу креатиніну).

Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс периндоприлу зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність.
- Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.
- Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.

Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA).

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі після застосування інгібітору АПФ;
- ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк;
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування з сакубітрілом/валсартаном (див. розділ «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»);
- одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Особливості застосування» «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- екстракорпоральне лікування, яке призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»);
- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»);
-

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Опубліковані дані про те, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію.* Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Протипоказано (див. розділ «Протипоказання») одночасне застосування периндоприлу з аліскіреном пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам з порушеною функцією нирок з огляду на підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок, кардіоваскулярної захворюваності і летальності та не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування») всім іншим групам пацієнтів.

*Одночасне застосування протипоказано* (див. розділ «Протипоказання»).

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як високопроточні мембрани для діалізу або гемофільтрації (наприклад поліакрилові мембрани) та для аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстрансульфатом, можуть підвищувати ризик виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Сакубітріл/валсартан. Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрілом/валсартаном протипоказане, оскільки одночасне інгібування непрілізину та АПФ може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрілу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Одночасне застосування не рекомендоване* (див. розділ «Особливості застосування»).

### Одночасне застосування інгібітору АПФ та блокатора рецепторів ангіотензину

За опублікованими даними відомо, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Застосування подвійної блокади (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в індивідуальних випадках з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та

артеріального тиску.

Естрамустин. Підвищення ризику виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). У пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), можливе підвищення ризику розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, амілорид та інші), солі калію. Виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Зазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак якщо одночасне призначення цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий контроль калію плазми крові. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. «Одночасне застосування, яке потребує особливої уваги».

Літій. При застосуванні інгібіторів АПФ з препаратами літію повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці та його токсичність. Не рекомендується застосовувати периндоприл з препаратами літію. У разі доведеної необхідності такого призначення обов'язково ретельно контролювати рівень літію у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

*Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.*

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та цукровознижувальних засобів (інсулін, пероральні цукровознижувальні засоби) може посилити цукрознижувальний ефект з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найчастіше цей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Баклофен посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск, у разі необхідності слід провести корекцію дози антигіпертензивного засобу.

Діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові або споживанню солі перед початком терапії периндоприлом, яку слід розпочинати з низьких доз з поступовим підвищенням.

При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або необхідно призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням. При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика прийом інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика. У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон). Особливої уваги потребує одночасне застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібітору АПФ. У випадку недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної) під час лікування

пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV класу за NYHA та фракцією викиду < 40 %, які раніше лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком. Перед призначенням такої комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатиніємії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту  $\geq$  3 г/добу. Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту у разі одночасного застосування інгібіторів АПФ з НПЗЗ, такими як: ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до збільшення ризику погіршення функції нирок, у тому числі ймовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс та надати рекомендації щодо контролю функції нирок після початку комбінованої терапії та при подальшому лікуванні.

Рацекадотрил. Відомо, що інгібітори АПФ (наприклад периндоприл) можуть спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик може зростати при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (лікарським засобом, який використовується для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус). Пацієнти, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, можуть належати до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

*Одночасне застосування, що потребує деякої уваги.*

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори. Одночасне застосування антигіпертензивних засобів може підвищити гіпотензивний ефект периндоприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами, або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Інгібітори дипептиліпептидази-IV (ДПП-IV) (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин). У пацієнтів, які одночасно застосовують комбінацію гліптину та інгібітору АПФ, підвищується ризик виникнення ангіоневротичного набряку внаслідок того, що інгібітори ДПП-IV знижують активність ДПП-IV.

Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів або антипсихотропних засобів з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Золото. Нітратоподібна реакція (симптомами є: почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) зустрічалася рідко у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційні препарати золота (натрію ауротіомалат).

### **Особливості застосування.**

Гіперчутливість/ ангіоневротичний набряк. Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини

та/або гортані у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу тертбутиламіну (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново відмінити препарат і встановити відповідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У тих окремих випадках, коли набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращується без лікування. Призначення антигістамінних препаратів може бути корисним для зменшення симптомів.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані, може призвести до летального наслідку. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що спричиняє обструкцію дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнту слід перебувати під ретельним медичним наглядом до повного зникнення симптомів та стабілізації його стану. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом інгібітору АПФ, знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібітору АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

#### Інтестинальний ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках не спостерігалось попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку був встановлений під час комп'ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк необхідно враховувати під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування інших інгібіторів нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилу) та інгібіторів АПФ також може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком лікування інгібіторами НЕП (наприклад рацекадотрилом) у пацієнтів, які застосовують периндоприл, слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Стабільна ішемічна хвороба серця. У випадку, якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом відбувся епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь перед тим як вирішувати питання про продовження терапії.

Артеріальна гіпотензія. Прийом інгібіторів АПФ може спричинити зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш вірогідною у пацієнтів з гіповолемією, у тих, хто приймає діуретики, знаходиться на дієті з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на



діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням, або у пацієнтів з тяжкою ренін-залежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія є більш вірогідною у пацієнтів з симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії під час початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження існують для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтальне положення та у разі необхідності ввести внутрішньовенно 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду.

Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату, який зазвичай можна застосовувати без будь-яких перешкод після відновлення об'єму крові та підвищення артеріального тиску.

У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском периндоприлу тертбутиламін може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і зазвичай не потребує відміни препарату. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може з'явитися необхідність зниження дози або відміни препарату.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/ гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприлу тертбутиламін слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

#### Ниркова недостатність.

У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі – залежно від відповіді пацієнта на лікування. Моніторинг калію та креатиніну є звичайним стандартом для таких пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку застосування інгібіторів АПФ, може призвести до порушення функції нирок, у деяких випадках – із виникненням гострої ниркової недостатності, яка зазвичай є оборотною.

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалось збільшення рівнів сечовини крові та креатиніну у сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Це особливо стосується пацієнтів із нирковою недостатністю. При наявності супутньої реноваскулярної гіпертензії ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності підвищується. Для таких пацієнтів лікування слід починати під ретельним спостереженням лікаря, з маленьких доз та з обережною титрацією доз. З огляду на вищесказане, лікування діуретиками може призвести до виникнення артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування

периндоприлу тертбутиламином.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких до початку лікування не було виявлено реноваскулярних захворювань, відбувалося підвищення сечовини крові та креатиніну сироватки крові, зазвичай незначне та тимчасове, особливо коли периндоприлу тертбутиламін призначали одночасно з діуретиком. Але це більш характерно для пацієнтів з уже існуючою нирковою недостатністю. Може стати необхідним зниження дози та/або відміна діуретика та/або периндоприлу тертбутиламіну.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі. Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран. Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних засобів.

Пацієнти після трансплантації нирки. Досвід щодо призначення периндоприлу тертбутиламіну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

Реноваскулярна гіпертензія. У разі призначення інгібіторів АПФ пацієнтам з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки підвищується ризик виникнення гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Сприятливим фактором може бути лікування діуретиками. Втрата функції нирок може проявлятися мінімальними змінами у рівні креатиніну сироватки крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії однієї з нирок.

Пацієнти, які одночасно лікуються інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом), можуть належати до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ).

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) з використанням декстрансульфату можуть виникнути небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час десенсибілізуючого лікування (наприклад, препаратами, що містять бджолину отруту) можуть виникати анафілактоїдні реакції, які загрожують життю. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібітору АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному проведенні провокаційних проб.

Печінкова недостатність. Рідко застосування інгібіторів АПФ асоціювалося з виникненням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці та прогресує до швидкоплинного некрозу печінки, інколи з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця або відзначається підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити прийом інгібітору АПФ та забезпечити відповідне медичне обстеження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія

виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом або прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжливих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів визначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, які в декількох випадках не відповідали на інтенсивну антибіотикотерапію. У разі застосування периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів крові. Також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманку).

Расові особливості. Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів афро-американської раси, афро-американської раси, ніж у пацієнтів не афро-американської раси. Периндоприл, як й інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів афро-американської раси, ніж у представників інших рас. Що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією з популяції афро-американців.

Кашель. Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, може виникати сухий стійкий кашель, який зникає після відміни. Про таку можливість слід пам'ятати при диференціальній діагностиці кашлю.

Хірургічне втручання/ анестезія. При хірургічному втручанні або під час проведення анестезії препаратами, що викликають гіпотензію, периндоприл може блокувати вторинне утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну. Препарат слід відмінити за один день до хірургічного втручання. Якщо розвинулася артеріальна гіпотензія і вважається, що вона спричинена саме цим механізмом, стан хворого можна нормалізувати шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі периндоприлу тертбутиламіну, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або одночасний прийом інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію в сироватці крові (наприклад гепарин, ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозних, іноді летальних аритмій. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та часто перевіряти рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глікемії протягом першого місяця терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Літій. Одночасний прийом літію та периндоприлу зазвичай не рекомендований (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими препаратами або харчовими добавками, що містять калій, або заміниками солі з калієм не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Існують дані, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому комбінація інгібітору АПФ (іАПФ) з блокатором рецепторів ангіотензину II або з аліскіреном, враховуючи подвійну блокаду РААС, не рекомендована. Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не відповідають на лікування антигіпертензивними препаратами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому, призначення даного лікарського засобу не рекомендоване.

Допоміжні речовини. До складу препарату входить лактоза, тому, якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** Застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенного ефекту внаслідок прийому інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності не остаточні, тому незначного підвищення ризику не можна виключати. Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності та неонатальної токсичності.

Якщо жінка приймала інгібітор АПФ під час II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ у період вагітності, мають знаходитися під ретельним наглядом через можливість виникнення артеріальної гіпотензії.

*Годування груддю.*

Не рекомендується застосування периндоприлу тертбутиламіну в період годування груддю у зв'язку з відсутністю даних щодо його проникнення у грудне молоко. Під час годування груддю бажано призначити альтернативне лікування із більш дослідженим профілем безпеки, особливо під час годування новонародженого або недоношеного немовляти.

**Фертильність.** Впливу на репродуктивну здатність або фертильність не виявлено.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Периндоприлу тертбутиламін не виявляє прямого впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. У деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами. Як результат, здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами може бути зниженою.

### **Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування.

Таблетки Пренелія® підлягають поділу (мають ризик для поділу).

Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на день вранці перед їдою.

Дозу підбирають індивідуально, залежно від показників артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Артеріальна гіпертензія.

Периндоприлу тертбутиламін можна призначати як монотерапію або у комбінації з препаратами інших класів антигіпертензивних засобів.

Рекомендована початкова доза становить 4 мг 1 раз на добу вранці.

Пацієнти з високою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (особливо пацієнти з реноваскулярною гіпертензією, порушенням водно-електролітного балансу, серцевою декомпенсацією або тяжкою гіпертензією) можуть зазнати надмірного зниження артеріального тиску після прийому першої дози. Таким пацієнтам рекомендується розпочинати лікування з дози 2 мг (½ таблетки препарату Пренелія® 4 мг) та початок терапії проводити під наглядом лікаря.

Дозу можна підвищити до 8 мг 1 раз на день через 1 місяць лікування.

На початку застосування периндоприлу тертбутиламіну можливе виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії, що є більш ймовірним у пацієнтів, які одночасно приймають діуретики. Таким пацієнтам розпочинати лікування периндоприлом слід з обережністю, оскільки у них може бути дефіцит води та/або солі.

Якщо це можливо, слід припинити прийом діуретика за 2-3 дні до початку терапії периндоприлу тертбутиламіном (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, яким не можна припиняти застосування діуретиків, лікування слід розпочинати з дози 2 мг. У таких пацієнтів слід контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Подальше підвищення дози периндоприлу тертбутиламіну слід здійснювати залежно від показників артеріального тиску.

У разі необхідності терапію діуретиком можна відновити.

Пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з дози 2 мг, яку можна підвищити до 4 мг через 1 місяць лікування, а потім, якщо необхідно, – до 8 мг, враховуючи стан функції нирок (див. таблицю 1).

#### Серцева недостатність.

Пацієнтам із серцевою недостатністю, яким периндоприлу тертбутиламін зазвичай призначають одночасно з діуретиком, що виводить калій, та/або дигоксином, та/або β-блокатором, лікування рекомендовано розпочинати під ретельним медичним наглядом з початкової дози 2 мг, яку приймають вранці. Через 2 тижні за умови доброї переносимості дозу підвищують до 4 мг 1 раз на день. Дозу підбирають індивідуально, залежно від клінічного стану пацієнта.

Пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю та іншим пацієнтам з групи високого ризику (пацієнти із порушенням функції нирок та тенденцією до порушень рівня електролітів, пацієнти, які отримують одночасну терапію діуретиками та/або вазодилататорами) лікування слід розпочинати під ретельним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з високим ризиком виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії, а саме у пацієнтів з дефіцитом електролітів, з гіпонатріемією або без неї, пацієнтів із гіповолемією або тих, хто отримував інтенсивну терапію діуретиками, слід провести корекцію вищезазначених станів, якщо можливо, до призначення препарату. Артеріальний тиск, функцію нирок та рівень калію у сироватці крові потрібно ретельно контролювати як до, так і під час лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.

Рекомендована початкова доза становить 2 мг (½ таблетки препарату Пренелія® 4 мг) 1 раз на добу вранці. Після 2 тижнів лікування дозу збільшують до 4 мг (1 таблетка препарату Пренелія® 4 мг) 1 раз на добу вранці.

Якщо після 2 тижнів лікування препаратом Пренелія® 4 мг пацієнт потребує додаткового контролю артеріального тиску, можна призначити індапамід у дозі 1 таблетка на день. Лікування можна розпочинати будь-коли у термін від 2 тижнів до кількох років після первинного інсульту.

#### Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.

Лікування розпочинають з препарату Пренелія® 4 мг (1 таблетка на добу вранці). Через 2 тижні за умови доброї переносимості та з урахуванням функції нирок дозу підвищують до 8 мг.

Пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з дози 2 мг (½ таблетки препарату Пренелія® 4 мг) 1 раз на добу вранці; через тиждень дозу підвищують до 4 мг (1 таблетка препарату Пренелія® 4 мг); через 2 тижні з урахуванням функції нирок дозу підвищують до 8 мг (Пренелія® 8 мг, 1 таблетка на добу) (див. таблицю 1). Підвищення дози можливе тільки за умови доброї переносимості попередньої дози.

#### *Особливі групи пацієнтів*

#### Пацієнти з нирковою недостатністю.

Дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю має базуватися на кліренсі креатиніну, як зазначено у таблиці 1.

**Таблиця 1**

Підбір доз при нирковій недостатності

| <b>Кліренс креатиніну (мл/хв)</b>         | <b>Рекомендоване дозування</b>  |
|---|---------------------------------|
| $Cl_{CR} \geq 60$                         | 4 мг на добу                    |
| $30 < Cl_{CR} < 60$                       | 2 мг на добу                    |
| $15 < Cl_{CR} < 30$                       | 2 мг через добу                 |
| Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі* |                                 |
| $Cl_{CR} < 15$                            | 2 мг на добу проведення діалізу |

□ Діалізний кліренс периндоприлату 70 мл/хв. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі дозу слід приймати після проведення гемодіалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Пацієнти з печінковою недостатністю не потребують підбору дози препарату (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

*Діти.*

Ефективність та безпеку застосування дітям не вивчали, тому периндоприлу тертбутиламін призначати дітям не рекомендується.

**Передозування.**

Інформації про передозування периндоприлу недостатньо. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть бути наступними: артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття, брадикардія, запаморочення, тривога, кашель тощо.

При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення розчину натрію хлориду 0,9 % (9 мг/мл). У випадку виникнення артеріальної гіпотензії пацієнту необхідно надати горизонтальне положення з низьким узголів'ям. У разі можливості слід забезпечити пацієнту інфузії ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Периндоприл можна видалити із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). У разі виникнення резистентної до лікування брадикардії показане застосування штучного водія ритму. Необхідно встановити постійний моніторинг за основними показниками життєдіяльності, концентрацією електролітів та креатиніну у сироватці крові.

**Побічні реакції.**

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ. Найчастішими

побічними реакціями, які спостерігалися під час клінічних досліджень периндоприлу, є: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, біль у животі, запор, діарея, відсуття смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання, свербіж, висипання, судоми м'язів, астенія.

Під час клінічних досліджень та/або післяреєстраційного застосування периндоприлу спостерігалися нижчезазначені побічні реакції з такою частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна визначити за наявною інформацією).

Таблиця 2

| Системи органів                             | Побічні реакції  | Частота    |
|---|--|------------|
| З боку системи крові та лімфатичної системи | Еозинофілія  | Нечасто*   |
|   | Агранулоцитоз або панцитопенія   | Дуже рідко |
|   | Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту  | Дуже рідко |
|   | Лейкопенія/нейтропенія   | Дуже рідко |
|   | Гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази                             | Дуже рідко |
|   | Тромбоцитопенія  | Дуже рідко |
| З боку метаболізму та обміну речовин        | Гіпоглікемія   | Нечасто*   |
|   | Гіперкаліємія, яка є оборотною після відміни препарату   | Нечасто*   |
|   | Гіпонатріємія  | Нечасто*   |
| З боку психіки                              | Порушення настрою  | Нечасто    |
|   | Порушення сну  | Нечасто    |
| З боку нервової системи                     | Запаморочення  | Часто      |
|   | Головний біль  | Часто      |
|   | Парестезія   | Часто      |
|   | Вертиго  | Часто      |
|   | Сонливість   | Нечасто*   |
|   | Непритомність  | Нечасто*   |
|   | Сплутаність свідомості   | Дуже рідко |
|   | Депресія   | Нечасто    |
| З боку органів зору                         | Порушення зору   | Часто      |
| З боку органів слуху та лабіринту           | Дзвін у вухах  | Часто      |
| З боку серця                                | Пальпітація  | Нечасто*   |
|   | Тахікардія   | Нечасто*   |
|   | Стенокардія  | Дуже рідко |
|   | Аритмія  | Рідко      |
|   | Інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику | Дуже рідко |



|  |   |                  |
|--|---|------------------|
| З боку судинної системи  | Гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми)  | Часто            |
|  | Васкуліт  | Нечасто*         |
|  | Інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику | Дуже рідко       |
|  | Феномен Рейно   | Частота невідома |
|  | Припливи жару   | Рідко            |
| З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння | Кашель  | Часто            |
|  | Задишка   | Часто            |
|  | Бронхоспазм   | Нечасто          |
|  | Еозинофільна пневмонія  | Дуже рідко       |
|  | Риніт   | Дуже рідко       |
| З боку травної системи   | Біль у животі   | Часто            |
|  | Запор   | Часто            |
|  | Діарея  | Часто            |
|  | Порушення сприйняття смаку (дисгевзія)  | Часто            |
|  | Диспепсія   | Часто            |
|  | Нудота  | Часто            |
|  | Блювання  | Часто            |
|  | Сухість у роті  | Нечасто          |
| Панкреатит   | Дуже рідко  |                  |
| З боку гепатобіліарної системи                                   | Цитолітичний або холестатичний гепатит  | Дуже рідко       |
| З боку шкіри та її похідних                                      | Свербіж   | Часто            |
|  | Висипання   | Часто            |
|  | Кропив'янка   | Нечасто          |
|  | Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані | Нечасто          |
|  | Реакції фоточутливості  | Нечасто*         |
|  | Пемфігоїд   | Нечасто*         |
|  | Гіпергідроз   | Нечасто          |
|  | Посилення симптомів псоріазу  | Рідко*           |
|  | Мультиформна еритема  | Дуже рідко       |
| З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини            | Судоми м'язів   | Часто            |
|  | Артралгія   | Нечасто*         |
|  | Міалгія   | Нечасто*         |
| З боку нирок та сечовидільної системи                            | Ниркова недостатність   | Нечасто          |
|  | Гостра ниркова недостатність  | Рідко            |
|  | Анурія/олігурія   | Рідко            |
| З боку ендокринної системи                                       | Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПАДГ)   | Рідко            |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз                  | Ерекційна дисфункція  | Нечасто          |

|   |                                       |          |
|---|---------------------------------------|----------|
| Загальні розлади                            | Астенія                               | Часто    |
|   | Біль у грудній клітці                 | Нечасто* |
|   | Нездужання                            | Нечасто* |
|   | Периферичні набряки                   | Нечасто* |
|   | Гіпертермія                           | Нечасто* |
| Дослідження                                 | Підвищення рівня сечовини в крові     | Нечасто* |
|   | Підвищення креатиніну в крові         | Нечасто* |
|   | Підвищення рівня білірубіну в крові   | Рідко    |
|   | Підвищення рівня печінкових ферментів | Рідко    |
| Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому | Падіння                               | Нечасто* |

\*Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блістері, 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.